

bylo dlouhodobé hodnocení efektivity a bezpečnosti podávání ropeginterferonu alfa-2 b. Složeným primárním cílem byl počet pacientů, kteří dosáhli kompletní hematologické odpovědi a normalizace velikosti sleziny, dále byly hodnoceny s onemocněním spojené příznaky, jako porucha mikrocirkulace, svědění či bolesti hlavy. Sekundárními cíli studie byla změna alelické nálože JAK2, změna hematologických parametrů a velikosti sleziny od zahájení léčby, doba do léčebné odpovědi a trvání léčebné odpovědi, nutnost venepunkcí, změna kvality života a nežádoucí příhody.

Výsledky

V klinické studii PROUD-PV bylo od 17. září 2013 do 13. března 2015 sledováno 306 pacientů, randomizováno bylo 257 pacientů, z toho 127 pacientů do ramene ropeginterferon alfa-2 b a 130 pacientů do ramene s hydroxyureou (3 pacienti z této větve po randomizaci ze studie odstoupili). Viz tabulka 1.

21 pacientů (17 %) ze 127 pacientů léčených ropeginterferonem alfa-2 b a 16 pacientů (13 %) v rameni s hydroxyureou předčasně léčbu ukončilo. 217 pacientů studii PROUD-PV dokončilo a 171 pacientů pokračovalo do studie CONTINUATION-PV. Z těchto 95 pacientů (75 %) pokračovalo v léčbě ropeginterferonem alfa-2 b a 76 (60 %) pokračovalo v léčbě běžně dostupnými preparáty. V době statistické analýzy 17 (18 %) pacientů léčených ropeginterferonem a 7 (9 %) léčených standardní studii ukončilo. Medián doby sledování v prvním roce léčby byl v obou větvích 52 týdnů. Medián celkového sledování byl 182,1 týdne (166,3–201,7) v rameni s ropeginterferonem a 164,5 týdne (144,4–159,3) ve větvi s hydroxyureou. Střední efektivní dávky léku bylo dosaženo za přibližně 3,7 měsíce ve větvi s ropeginterferonem a 2,6 měsíce ve větvi s hydroxyureou. V 36. měsíci byl medián dávky ropeginterferonu 425 µg a 1000 mg pro hydroxyureu.

V klinické studii PROUD-PV 26 (21 %) z 122 pacientů v rameni s ropeginterferonem a 34 (28 %) z 123 pacientů v rameni s hydroxyureou splnilo primární cíl studie kompletní hematologické odpovědi a normalizace velikosti sleziny v 12 měsících léčby. 95% interval spolehlivosti rozdílu v odpovědi byl -17,23 do 4,09, což nesplňovalo kritérium non inferiority ($p=0,23$). Kompletní hematologická odpověď bez zahrnutí velikosti sleziny ve 12 měsících – odpovědi byly v obou ramenech obdobné, předléčení hydroxyureou nemělo na dosažení kompletní hematologické odpovědi signifikantní dopad.

V klinické studii CONTINUATION-PV bylo zastoupení pacientů s kompletní hematologickou odpovědí signifikantně vyšší v rameni s ropeginterferonem alfa-2 b než ve skupině léčených hydroxyureou. Zastoupení pacientů s kompletní hematologickou odpovědí narůstalo od 24. měsíce a bylo nejvyšší v 36. měsíci studie. Rozdíl mezi oběma rameny v dosažení léčebné odpovědi byl v 36. měsíci signifikantní. Kompletní hematologická odpověď včetně normalizace velikosti sleziny u pacientů léčených ropeginterferonem alfa-2 b se s časem navyšovala z 27 (30 %) z 91 pacientů v 12. měsíci na 38 (42 %) z 90 pacientů ve 36. měsíci. Během 36měsíčního léčebného období byl podíl pacientů, kteří vykazovali léčenou odpověď, významně vyšší ve skupině alfa-2 b ropeginterferonu ve srovnání s hydroxyureou (37 [39 %] z 95 pacientů oproti 11 [15 %] z 76 pacientů, $p=0,0011$; 28 [30 %] z 95 vs. 11 [15 %] 76, $p=0,025$). Viz tabulka 2.

Molekulární odpovědi na léčbu nebyly ve studii PROUD-PV ve 12 měsících signifikantně odlišné (42 [34 %] ze 123 v ropeginterferonu alfa-2 b skupiny vs. 52 [42 %] ze 123 ve skupině hydroxyurey, $p=0,19$). V obou skupinách došlo po 12 měsících léčby ke snížení průměrné hodnoty zátěže alely JAK2 (z 41,9 % [SD 23,49] na 30,7 % [SD 22,66] v rameni ropeginterferonu alfa-2 b a z 42,8 % [SD 24,14] na 25,9 % [SD 21,49] ve skupině hydroxyurey).

V studii CONTINUATION-PV byl počet pacientů s molekulární odezvou významně vyšší ve skupině alfa-2 b ropeginterferonu než ve skupině hydroxyureou. Pacienti léčení ropeginterferonem alfa-2 b vykázali v 36. měsíci pokles střední nálože alely JAK2 na méně než polovinu vstupní hladiny z 42,8 % [SD 23,4] na 19,7 % [SD 21,3], zatímco ve skupině hydroxyurey byl pokles alelické zátěže přechodný a v 36. měsíci došlo k návratu k původní hladině (42,9% [SD 23,0] při vstupu a 39,3% [SD 25,91]). Viz tabulka 3.

V post-hoc analýze snížení alelické zátěže JAK2 korelovalo s úplnou hematologickou odpovědí ve 12, 24 a 36 měsících ve skupině s ropeginterferonem alfa-2 b (Pearsonova korelace -0,45 [$p<0,0001$], -0,24 [$p=0,037$] a -0,31 [$p=0,009$]). Údaje o kvalitě života hodnocené pomocí EQ-5D-3L dotazníku neprokázaly mezi jednotlivými skupinami v 36. měsíci signifikantní rozdíly.

Nežádoucí účinky v rámci klinické studie vyžadovaly snížení dávky u 51 (40 %) ze 127 pacientů ve skupině alfa-2 b ropeginterferonu a 74 (58 %) ze 127 pacientů ve standardní léčebné skupině a přerušení dávky u 29 (23 %) ze 127 pacientů a 23 (18 %) ze 127 pacientů, resp. 11 pacientů (8 %) ze 127 pacientů ve větvi s ropeginterferonem alfa-2 b ukončilo studii předčasně kvůli toxicitě léčby, ve skupině s hydroxyureou pět (4 %) ze 127 pacientů přerušilo léčbu z důvodu toxicity.

Tab. 2. Odpověď onemocnění po 24 a 36 měsících léčby ropeginterferonem alfa-2 b

	Léčebné rameno s ropeginterferonem alfa-2 b
	% odpovědi (n/N)
Pacienti po 24 měsících léčby ropeginterferonem alfa-2 b	
Kompletní hematologická odpověď	70,5 (67/95)
Kompletní hematologická odpověď a zlepšení příznaků onemocnění	49,5 (47/95)
Pacienti po 36 měsících léčby ropeginterferonem alfa-2 b	
Kompletní hematologická odpověď	70,5 (67/95)
Kompletní hematologická odpověď a zlepšení příznaků onemocnění	52,6 (50/95)

Tab. 3. Zátěž alely JAK2V617F a změny v prodloužené studii CONTINUATION-PV oproti výchozímu stavu

	Rameno léčby ropeginterferonem alfa-2 b (n = 94)
	Průměr % (± SD)
Zátěž alely JAK2V617F v 36. měsíci léčby	19,7 (±21,29)
Změny JAK2V617F oproti výchozí hodnotě	-22,9 (±24,79)